Décision d'homologation

RD2015-01

Metconazole

(also available in English)

Le 21 janvier 2015

Ce document est publié par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Publications
Agence de réglementation de
la lutte antiparasitaire
Santé Canada
2720, promenade Riverside
I.A. 6607 D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : pmra.publications@hc-sc.gc.ca
santecanada.gc.ca/arla
Télécopieur : 613-736-3758
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou 613-736-3799
pmra.infoserv@hc-sc.gc.ca

Canada

ISSN : 1925-0916 (imprimée)
1925-0924 (en ligne)

Numéro de catalogue : H113-25/2015-01F (publication imprimée)
H113-25/2015-01F-PDF (version PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de Santé Canada, 2015

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou du produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, reproduction électronique ou mécanique, photocopie, enregistrement sur support magnétique ou autre, ou de la verser dans un système de recherche documentaire, sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5.

Table des matières

Décision d'homologation concernant le metconazole 1
Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada 1
Qu'est-ce que le metconazole? 2
Considérations relatives à la santé 2
Considérations relatives à l'environnement 4
Considérations relatives à la valeur 5
Mesures de réduction des risques 5
Annexe I Commentaires et réponses 7

Décision d'homologation concernant le metconazole

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et conformément à ses règlements d'application, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada accorde une homologation complète, à des fins de vente et d'utilisation, au fongicide technique Metconazole et au fongicide Tourney, contenant la matière active de qualité technique metconazole, pour supprimer plusieurs maladies du gazon dans les terrains de golf et les gazonnières.

D'après l'évaluation des renseignements scientifiques à sa disposition, l'Agence juge que, sous les conditions d'utilisation approuvées, les produits ont de la valeur et ne posent pas de risque inacceptable pour la santé humaine ou pour l'environnement.

L'examen détaillé portant sur le fongicide technique Metconazole est présenté dans le Rapport d'évaluation ERC2011-02, *Metconazole*. L'homologation complète du fongicide technique Metconazole et du fongicide Tourney a été proposée dans le document de consultation[1] de la série Projet de décision d'homologation PRD2013-11, *Metconazole*. Le présent document de décision d'homologation[2] décrit l'étape du processus réglementaire employé par l'ARLA concernant l'examen du metconazole et résume sa décision ainsi que les motifs qui la justifient. L'annexe I de ce document présente un résumé des commentaires reçus pendant la période de consultation, de même que les réponses de l'ARLA à ces commentaires. La présente décision est conforme à la décision d'homologation proposée dans le PRD2013-11, *Metconazole*.

Pour obtenir de plus amples renseignements sur le contenu de cette décision d'homologation, veuillez consulter le Projet de décision d'homologation PRD2013-11, *Metconazole* et le Rapport d'évaluation ERC2011-02, *Metconazole*, qui contiennent une évaluation détaillée des renseignements présentés à l'appui de l'homologation.

Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada

L'objectif premier de la *Loi sur les produits antiparasitaires* est de prévenir les risques inacceptables que présente l'utilisation des produits antiparasitaires pour les personnes et l'environnement. L'ARLA estime que les risques sanitaires ou environnementaux sont acceptables[3] s'il existe une certitude raisonnable qu'aucun dommage à la santé humaine, aux générations futures ou à l'environnement ne résultera de l'exposition aux produits en question ou de l'utilisation de ceux-ci, compte tenu des conditions de leur homologation. La Loi exige aussi que les produits aient une valeur[4] lorsqu'ils sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette. Les conditions d'homologation peuvent inclure l'ajout de mises en garde particulières sur l'étiquette d'un produit en vue de réduire davantage les risques.

---

1 « Énoncé de consultation », conformément au paragraphe 28(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

2 « Énoncé de décision », conformément au paragraphe 28(5) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

3 « Risques acceptables », selon la définition du paragraphe 2(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

4 « Valeur », selon la définition du paragraphe 2(1) de la *Loi sur les produits antiparasitaires* : « L'apport réel ou potentiel d'un produit dans la lutte antiparasitaire, compte tenu des conditions d'homologation proposées ou fixées, notamment en fonction : *a*) de son efficacité; *b*) des conséquences de son utilisation sur l'hôte du parasite sur lequel le produit est destiné à être utilisé; *c*) des conséquences de son utilisation sur l'économie et la société de même que de ses avantages pour la santé, la sécurité et l'environnement. »

Pour en arriver à une décision, l'ARLA se fonde sur des politiques et des méthodes rigoureuses et modernes d'évaluation des risques. Ces méthodes tiennent compte des caractéristiques uniques des sous-populations humaines qui sont les plus sensibles (par exemple, les enfants) et des organismes présents dans l'environnement (par exemple, les organismes les plus sensibles aux contaminants environnementaux). Ces méthodes et ces politiques consistent également à examiner la nature des effets observés et à évaluer les incertitudes liées aux répercussions découlant de l'utilisation des pesticides. Pour en savoir davantage sur la façon dont l'ARLA réglemente les pesticides, sur le processus d'évaluation et sur les programmes de réduction des risques, veuillez consulter la section Pesticides et lutte antiparasitaire du site Web de Santé Canada à santecanada.gc.ca/arla.

Qu'est-ce que le metconazole?

Le metconazole est un fongicide de type triazole (fongicide inhibiteur de la déméthylation) qui inhibe la biosynthèse des stérols. La préparation commerciale, le fongicide Tourney, contient 50 % de metconazole sous forme de granulés hydrodispersibles destinés à être utilisés sur le gazon des terrains de golf et dans les gazonnières pour supprimer certaines maladies.

Considérations relatives à la santé

Les utilisations approuvées du metconazole peuvent-elles nuire à la santé humaine?

Il est peu probable que le fongicide Tourney nuise à la santé humaine s'il est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette.

Une exposition au metconazole peut survenir par le régime alimentaire (consommation de nourriture et d'eau) ainsi que par la manipulation ou l'application du produit. Au cours de l'évaluation des risques pour la santé, l'ARLA tient compte de deux facteurs déterminants : la dose n'ayant aucun effet sur la santé et la dose à laquelle les gens sont susceptibles d'être exposés. Les doses utilisées dans l'évaluation des risques sont établies de façon à protéger les sous-populations humaines les plus sensibles (par exemple, les femmes qui allaitent et les enfants). Seules les utilisations entraînant une exposition à des doses bien inférieures à celles n'ayant eu aucun effet chez les animaux soumis aux essais sont considérées comme étant acceptables pour l'homologation.

Les études toxicologiques effectuées sur des animaux de laboratoire décrivent les effets potentiels sur la santé de divers degrés d'exposition à un produit chimique donné et déterminent la concentration à laquelle aucun effet n'est observé. Les effets sanitaires constatés chez les animaux se manifestent à des doses plus de 100 fois supérieures (et souvent même davantage) à celles auxquelles les humains sont normalement exposés lorsque les produits sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur leur étiquette.

La matière active de qualité technique metconazole s'est révélée modérément toxique pour les rats et très toxique pour les souris ayant reçu une seule dose du produit par voie orale. Le produit avait une faible toxicité en doses aiguës par voie cutanée chez les rats et les lapins, et une faible toxicité par inhalation chez les rats. Chez le lapin, il a causé une irritation oculaire modérée, mais aucune irritation cutanée. Le produit n'est pas un sensibilisant cutané potentiel chez les cobayes.

Par conséquent, les mots indicateurs « DANGER — POISON » et « IRRITANT POUR LES YEUX » ont été ajoutés à l'étiquette. Chez le rat, le fongicide Tourney s'est révélé légèrement toxique en doses aiguës par voie orale, et faiblement toxique en doses aiguës par voie cutanée et par inhalation. Chez le lapin, il a causé une irritation oculaire minime, mais aucune irritation cutanée. Ce n'est pas un sensibilisant cutané chez le cobaye.

Les effets sur la santé des animaux ayant reçu des doses quotidiennes répétées de metconazole pendant une longue période comprenaient une perte de poids, des effets sur le sang (anémie régénérative) et des changements microscopiques dans le foie, la rate et les surrénales. Il n'y avait aucune preuve que le metconazole endommage le matériel génétique. À la suite de l'administration orale de cette substance à des souris mâles, on a observé l'apparition de tumeurs cutanées. Chez les rats, il n'y a eu aucune preuve de cancer.

Lorsqu'on a administré du metconazole à des lapines gravides par voie orale ou par voie cutanée, on a observé une augmentation des malformations craniofaciales chez les fœtus. On a constaté des malformations des articulations des membres chez les fœtus de lapins dont la mère avait été traitée avec du metconazole par voie cutanée pendant la gestation. Ces effets ont été notés à des doses non toxiques pour les mères, ce qui indique que les fœtus sont plus sensibles au metconazole que les adultes. En raison de la gravité de ces critères d'effet, on a appliqué des facteurs de protection supplémentaires durant l'évaluation des risques afin de réduire davantage le degré admissible d'exposition au metconazole chez les humains.

L'évaluation des risques confère une protection contre les effets indiqués ci-dessus en garantissant que les doses auxquelles les humains sont susceptibles d'être exposés soient bien inférieures à la dose la plus faible ayant provoqué ces effets chez les animaux soumis aux essais.

Résidus dans l'eau et les aliments

Les risques liés à la consommation d'eau et d'aliments ne sont pas préoccupants.

Les estimations de la dose globale ingérée par le régime alimentaire (consommation de nourriture et d'eau) ont révélé que la population générale et les nourrissons de moins d'un an, soit la sous-population susceptible d'ingérer le plus de metconazole par rapport au poids corporel individuel, devraient être exposés à une dose représentant moins de 56 % de la dose journalière admissible. D'après ces estimations, le risque alimentaire (risques de cancer et risques autres que les risques de cancer) lié à une exposition chronique au metconazole n'est préoccupant pour aucun sous-groupe de population.

La dose aiguë ingérée par le régime alimentaire (consommation de nourriture et d'eau) a été estimée à moins de 83 % de la dose aiguë de référence pour les femmes âgées de 13 à 49 ans, ce qui n'est pas préoccupant pour la santé. On n'a pas établi de dose aiguë de référence pour aucune autre sous-population; par conséquent, il n'est pas nécessaire d'estimer la dose aiguë ingérée par le régime alimentaire.

La *Loi sur les aliments et drogues* interdit la vente d'aliments falsifiés, c'est-à-dire d'aliments qui contiennent une quantité de résidus de pesticide supérieure à la limite maximale de résidus fixée. Les limites maximales de résidus de pesticides sont établies en application de la *Loi sur les aliments et drogues* au moyen de l'évaluation de données scientifiques conformément aux

dispositions de la *Loi sur les produits antiparasitaires*. Les aliments contenant un résidu de pesticide en concentration inférieure à la limite maximale de résidus fixée ne posent pas de risque inacceptable pour la santé.

Aucune donnée sur les résidus n'est requise à l'appui de l'homologation du metconazole en vue de son utilisation sur le gazon des terrains de golf et des gazonnières au Canada. Veuillez consulter la base de données sur les limites maximales de résidus affichée dans la section Pesticides et produits antiparasitaires du site Web de Santé Canada afin de connaître les limites maximales de résidus fixées pour le metconazole dans diverses denrées agricoles.

Risques professionnels liés à la manipulation du fongicide Tourney

Les risques professionnels ne sont pas préoccupants lorsque le fongicide Tourney est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur son étiquette, qui prévoit des mesures de protection.

Les travailleurs qui mélangent, chargent ou appliquent le fongicide Tourney ainsi que les travailleurs qui se rendent sur des terrains de golf ou des gazonnières fraîchement traités peuvent subir un contact cutané direct avec les résidus de metconazole. Compte tenu de l'équipement de protection individuelle approuvé, des mesures techniques de protection énumérées ci-dessous à la section « Principales mesures de réduction des risques » ainsi que des énoncés d'étiquette, du nombre d'applications, de la période d'exposition prévue pour les personnes qui manipulent le produit et pour les travailleurs, on peut conclure que les risques de cancer et les risques autres que les risques de cancer pour ces personnes ne sont pas préoccupants.

L'exposition des non-utilisateurs devrait être largement inférieure à celle des travailleurs; elle est donc considérée comme négligeable. Par conséquent, les risques pour la santé des tierces personnes ne sont pas préoccupants.

Risques liés aux utilisations en milieu résidentiel et en milieux autres que professionnels

Les risques autres que professionnels ne sont pas préoccupants si le fongicide Tourney est utilisé conformément au mode d'emploi qui figure sur son étiquette.

Les adultes et les adolescents pourraient être exposés au metconazole lorsqu'ils jouent au golf sur des parcours ayant été traités. Comme il s'agit d'une activité de courte durée, les risques pour les golfeurs ne sont pas préoccupants. Il n'y a aucun risque de cancer préoccupant.

Considérations relatives à l'environnement

Que se passe-t-il lorsque du metconazole pénètre dans l'environnement?

Lorsqu'il est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette, le metconazole ne présente aucun risque inacceptable pour l'environnement.

Le fongicide metconazole pénètre dans l'environnement lorsqu'on l'utilise sur les cultures et sur le gazon. Alors qu'en général, le metconazole se décompose relativement lentement, il peut se décomposer plus rapidement en présence de microorganismes, tant en milieu aquatique que

terrestre. Le metconazole se dissout facilement dans l'eau; il peut se déplacer dans le sol et atteindre les eaux souterraines sous certaines conditions. L'étiquette des produits comprend des instructions visant à prévenir la rémanence, la contamination des eaux souterraines et le ruissellement vers les habitats aquatiques. Il est peu probable que le metconazole pénètre dans l'atmosphère et qu'il soit transporté dans des zones éloignées du site de son application.

Il est peu probable que le metconazole s'accumule dans les tissus d'organismes vivants.

Le metconazole présente un risque négligeable pour les invertébrés terrestres, y compris les lombrics, les abeilles domestiques et les invertébrés d'eau douce. À des concentrations suffisamment élevées, il pourrait présenter un risque pour certains organismes non ciblés (végétaux terrestres, petits mammifères sauvages, amphibiens, poissons et plantes d'eau douce, invertébrés marins). Des zones tampons durant la pulvérisation sont précisées sur l'étiquette afin de protéger les habitats terrestres, dulçaquicoles, marins et estuariens adjacents aux sites traités. L'étiquette du produit présente également des énoncés sur la toxicité pour les végétaux terrestres, les mammifères et les organismes aquatiques.

Considérations relatives à la valeur

Quelle est la valeur du fongicide Tourney?

Le fongicide Tourney est une nouvelle matière active fongicide pour le traitement du gazon; à ce titre, il contribue à la lutte intégrée sur les terrains de golf et dans les gazonnières.

Mesures de réduction des risques

L'étiquette apposée sur les contenants des produits antiparasitaires homologués fournit un mode d'emploi qui comprend notamment des mesures de réduction des risques visant à protéger la santé humaine et l'environnement. Les utilisateurs sont tenus par la Loi de s'y conformer.

Les principales mesures que l'on propose d'inscrire sur l'étiquette du fongicide Tourney en vue de réduire les risques relevés dans la présente évaluation sont décrites ci-dessous.

Principales mesures de réduction des risques

Santé humaine

Comme les risques pour les personnes qui entrent en contact direct avec le fongicide Tourney par contact cutané ou par inhalation des brouillards de pulvérisation sont préoccupants, les personnes qui mélangent, chargent ou appliquent le fongicide Tourney doivent porter un vêtement à manches longues, un pantalon, des chaussettes, des chaussures et des gants résistant aux produits chimiques lorsqu'elles manipulent moins de 18,5 kg de fongicide Tourney dans le cadre d'une application à l'aide d'une rampe de pulvérisation ou lorsqu'elles manipulent plus de 2,1 kg de fongicide Tourney dans le cadre d'une pulvérisation sur le gazon à l'aide d'un pistolet à basse pression. Si elles manipulent plus de 18,5 kg de fongicide Tourney dans le cadre d'une application à l'aide d'une rampe de pulvérisation, les personnes qui mélangent, chargent ou appliquent le produit doivent porter une combinaison en coton par-dessus un vêtement à manches longues et un pantalon, ainsi que des chaussettes, des chaussures et des gants résistant aux produits chimiques, et elles doivent utiliser un tracteur muni d'une cabine fermée pour faire le traitement. Si elles manipulent plus de 2,1 kg de fongicide Tourney dans le cadre d'une pulvérisation sur le gazon à l'aide d'un pistolet à basse pression, les travailleurs doivent porter une combinaison en coton par-dessus un vêtement à manches longues et un pantalon, ainsi que des chaussettes, des chaussures et des gants résistant aux produits chimiques. L'étiquette exige aussi que les travailleurs respectent un délai de 24 heures après le traitement avant de retourner sur les sites traités (sur un parcours de golf ou dans une gazonnière) pour y effectuer des tâches de transplantation, de plantation ou de récolte de gazon en plaques. Pour les autres activités, l'étiquette interdit aux travailleurs de retourner sur les sites traités tant que le produit pulvérisé n'est pas sec.

Environnement

Pendant l'application à l'aide d'un pulvérisateur agricole sur le gazon en plaques, il faut respecter des zones tampons d'une largeur allant jusqu'à cinq mètres afin de protéger les habitats aquatiques et terrestres sensibles contre la dérive de pulvérisation du fongicide Tourney.

Autres renseignements

Les données d'essai pertinentes sur lesquelles repose la décision d'homologation (telles que citées dans le PRD2013-11, *Méticonazole*), peuvent être consultées par le public, sur demande, dans la salle de lecture de l'ARLA située à Ottawa. Pour obtenir d'autres renseignements, veuillez communiquer avec le Service de renseignements sur la lutte antiparasitaire par téléphone au 1-800-267-6315 ou par courriel à l'adresse pmra.infoserv@hc-sc.gc.ca.

Toute personne peut déposer un avis d'opposition[5] concernant la présente décision d'homologation dans les 60 jours suivant sa date de publication. Pour en savoir davantage sur les motifs d'un tel avis (l'opposition doit reposer sur un fondement scientifique), veuillez consulter la section Pesticides et lutte antiparasitaire du site Web de Santé Canada (sous la rubrique « Demander l'examen d'une décision ») ou communiquer avec le Service de renseignements sur la lutte antiparasitaire de l'ARLA.

[5] Conformément au paragraphe 35(1) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

Annexe I Commentaires et réponses

1.0 Commentaire du public

Détermination de la DSENO chez le lapin dans le cadre d'une étude de toxicité par voie cutanée sur le plan du développement

Les résultats d'une étude de toxicité par voie cutanée sur le plan du développement menée chez le lapin montrent que le fongicide technique Metconazole est toxique pour les mères à la plus forte dose évaluée, soit 270 mg/kg/jour. Aucune toxicité sur le plan du développement de l'embryon et du fœtus n'a été observée à aucune des doses évaluées. Par conséquent, la DSENO chez les mères est de 90 mg/kg/jour et la DSENO chez l'embryon et le fœtus est de 270 mg/kg/jour, soit la dose la plus forte qui a été mise à l'essai. Le produit évalué n'a eu aucun effet sur le plan du développement, en particulier aucune malformation craniofaciale.

Après avoir examiné l'étude, l'ARLA est arrivée à des conclusions différentes de celles du directeur de l'étude et du titulaire d'homologation. Selon l'Agence, des malformations craniofaciales et des courbures des membres ont été observées à des doses > 90 mg/kg/jour. Par conséquent, en ce qui concerne la toxicité sur le plan du développement, l'ARLA a conclu que la DMENO était de 90 mg/kg/jour et la DSENO, de 30 mg/kg/jour. Ces conclusions figurent à la page 16 du document PRD2013-11 intitulé *Metconazole*.

Le titulaire n'est pas d'accord avec ces observations et ces conclusions. Il estime que l'interprétation originale du directeur de l'étude est correcte. Bien que toutes les malformations soient rares chez le lapin, l'hydrocéphalie est l'une des plus courantes. Tant dans le groupe qui a reçu une dose moyenne que dans celui qui a reçu une dose élevée, des malformations n'ont été observées que chez une seule portée. Dans la base de données historiques relatives aux témoins, il existe trois études dans lesquelles des observations similaires ont été faites. La microphtalmie chez deux fœtus de la même portée ayant reçu une dose moyenne ne devrait pas être prise en compte en raison de l'absence de relation dose-réponse. De même, la formation de l'œil survient beaucoup plus tôt dans le développement que le moment où l'hydrocéphalie surviendrait. La courbure et l'hyperflexion devraient être considérées comme des variations transitoires dans le développement plutôt que comme des malformations.

D'après les résultats de l'étude de toxicité par voie cutanée sur le plan du développement menée chez le lapin, le titulaire croit que la DSENO dans l'étude est de 90 mg/kg/jour (d'après la toxicité chez les mères) et que le bon critère d'effet à utiliser pour l'évaluation des risques liés à l'exposition professionnelle par voie cutanée est de 90 mg/kg/jour.

Réponse de l'ARLA

Après un examen approfondi, l'ARLA a conclu que les malformations craniofaciales dans l'étude de toxicité par voie cutanée sur le plan du développement doivent être incluses dans l'évaluation des risques en ce qui concerne les critères d'effet liés à l'exposition professionnelle par voie cutanée. Vu la similitude des malformations par rapport à celles notées dans l'étude de toxicité par le régime alimentaire sur le plan du développement et les malformations craniofaciales observées dans le passé après un traitement par des conazoles, les malformations doivent être incluses dans les données déterminantes pour l'évaluation des risques.

Le titulaire affirme que l'hydrocéphalie est une malformation courante chez le lapin; cependant, dans les essais contrôlés historiques, elle n'est survenue en moyenne que dans 0,1 % des portées (1 394 portées au total) et au plus dans 1,2 % des portées dans n'importe laquelle des études, et elle n'était pas présente dans le 25e ou le 75e quartile. Dans l'étude de toxicité par voie cutanée sur le plan du développement, elle a été observée dans 4,5 et 4,3 % des litières (dose moyenne et dose élevée, respectivement), en présence de pertes post-implantatoires accrues à la dose élevée. De plus, de l'hydrocéphalie, des malformations crâniennes en forme de dôme et/ou une dilatation des ventricules cérébraux ont été observées dans toutes les études de toxicité du métconazole sur le plan du développement, et ce, quelle que soit la voie d'exposition. Les cas d'hydrocéphalie observés à la dose moyenne et à la dose élevée dans l'étude de toxicité par voie cutanée sur le plan du développement, couplés avec les autres données indiquent une toxicité pour le fœtus, sont préoccupants.

Selon le titulaire, les cas de microphtalmie ne devraient pas être pris en compte en raison de l'absence de relation dose-réponse. Selon Harris et DeSesso[9] : [traduction] « (…) lorsque les doses embryolétales sont atteintes, la mortalité embryonnaire augmente aux dépens des autres critères d'effet tels que les retards de croissance et les malformations. Cela peut aider à expliquer pourquoi une augmentation des malformations peut s'observer dans les groupes ayant reçu une dose faible ou moyenne, mais pas dans le groupe ayant reçu une dose élevée si une forte augmentation des pertes post-implantatoires est survenue dans le dernier groupe ». Dans l'étude de toxicité par voie cutanée sur le plan du développement, le groupe ayant reçu la dose élevée affichait une augmentation de 198 % des pertes post-implantatoires comparativement aux témoins et 19 résorptions tardives comparativement à une seule dans le groupe témoin comparable. Le nombre de fœtus était plus grand dans le groupe ayant reçu la dose élevée que dans les groupes ayant reçu la dose faible ou moyenne, mais ce phénomène était attribuable à un plus faible pourcentage de grossesses aux doses plus faibles. Vu la mortalité embryonnaire à la dose élevée, la relation dose-réponse est jugée moins importante que les malformations craniofaciales constamment observées dans les diverses études de toxicité sur le plan du développement et à de nombreuses doses différentes.

Enfin, le titulaire affirme que la courbure et l'hyperflexion devraient être considérées comme des variations transitoires dans le développement plutôt que comme des malformations. La courbure et l'hyperflexion sont en fait considérées comme des malformations par les auteurs de l'étude dans le texte de l'étude, chez les témoins historiques de l'étude de toxicité sur le plan du

[9] Harris, S.B., and DeSesso, J.M. Practical guidance for evaluating and interpreting developmental toxicity tests. *Journal of Hazardous Materials* 59 (1998) 285-300.

développement et dans l'étude WIL00027/KNF-S-07bis de 1999. Selon Solecki *et al* [2], l'hyperextension de la patte [traduction] « est plus courante chez les espèces qui ont de gros têtus, comme le lapin. Cette anomalie était classée dans une zone grise. Vu l'existence de données historiques adéquates relatives aux témoins, la décision de classer l'hyperextension de la patte comme une malformation (si le changement est grave et jugé irréversible) ou comme une variation (si le changement est mineur) devrait être justifiée par chaque laboratoire ». Bien qu'une hyperextension ne soit pas le même chose qu'une courbure ou une hyperflexion, les malformations sont souvent regroupées. Aussi, en l'absence de justification du laboratoire en question, ces observations demeurent classées comme des malformations.

2.6 Commentaire du public

Étude de cancérogénicité et détermination du Q_1^* chez la souris

Les données d'observation clinique et les données historiques relatives aux témoins ont été recueillies et soumises dans un document portant sur l'ensemble des données probantes pour étayer l'hypothèse selon laquelle les tumeurs cutanées observées chez les souris mâles découlaient d'une irritation chronique.

Le document présenté sur l'ensemble des données probantes étayait l'hypothèse selon laquelle les tumeurs cutanées ou de l'hypoderme (sous-cutanées) observées n'étaient pas induites par le composé, mais qu'elles étaient plutôt la conséquence d'une inflammation ou de lésions cutanées réactives attribuables à des combats entre les souris dans les cages.

L'incidence des tumeurs cutanées à des doses élevées dépasse légèrement celle qui est observée dans les données comparables et les données historiques relatives aux témoins (trente-cinq études ayant recours, pour la plupart à des cages à souris individuelles), mais les autres données disponibles n'étayent pas un mode d'action cancérogène pour le métconazole.

L'ARLA a récemment terminé un examen du document portant sur l'ensemble des données probantes et a maintenu la conclusion selon laquelle les données fournies ne permettent pas d'étayer le mode d'action proposé. D'après le document PMDD2015-11 intitulé *Métconazole*, les données probantes sont insuffisantes pour écarter une cause liée au traitement, même s'il n'y a pas d'augmentation statistiquement significative des tumeurs et que les groupes ayant reçu une dose faible ou moyenne se situent dans les limites associées aux données historiques relatives aux témoins pour ce type de tumeurs.

La titulaire n'est pas d'accord avec cette conclusion et souhaite réitérer les arguments qu'il a présentés dans le document sur l'ensemble des données probantes, arguments selon lesquels les données existantes ne permettent pas de conclure que le métconazole jouerait un rôle dans la formation des tumeurs cutanées.

---

[2] Solecki, R. *et al.* Harmonization of rat fetal external and visceral terminology and classification: Report of the Fourth Workshop on the Terminology in Developmental Toxicology, Berlin, 06-10 April 2002. *Reproductive Toxicology* 17 (2003) 625-637.

Résumé de l'ANSES

Comme il est indiqué dans le document accompagnant sa [redacted] de l'origine [redacted], en réponse à l'allégation du titulaire selon laquelle les tumeurs cutanées ou de l'hypoderme (sous-cutanées) étaient le résultat d'une inflammation ou de lésions cutanées relatives attribuables à des combats entre les souris dans les cages, l'ANSES a demandé à consulter les données d'observation clinique issues de l'étude d'oncogénicité afin de déterminer si une corrélation pouvait être établie entre l'incidence des combats dans les cages et l'incidence des tumeurs.

Après avoir examiné les corrélations possibles entre la cohabitation en cage, les données d'observation clinique et l'incidence des tumeurs (après que l'entreprise ait soutenu que les souris mâles dominantes dans une cage étaient plus susceptibles à présenter des lésions cutanées associées à un plus grand risque de développement d'un sarcome), on a observé que, bien que tous les animaux porteurs de tumeurs présentaient des lésions cutanées, il existait une grande variation entre le nombre de lésions et le nombre de semaines pendant lesquelles les lésions avaient été présentes avant qu'une masse soit observée dans la région où une tumeur s'est développée. Par exemple, l'animal n° 238 faisant partie du groupe ayant reçu une dose élevée a présenté des lésions à l'épaule gauche pendant huit semaines et des lésions au dos pendant dix semaines avant d'être sacrifié à la 85e semaine parce qu'il était porteur d'une tumeur de l'hypoderme à l'épaule gauche, tandis que l'animal n° 235 a présenté une lésion sur la face dorsale du membre postérieur gauche à la 86e et à la 87e semaine seulement et une lésion au dos à la 88e semaine seulement, avant qu'une grosse masse mobile apparaisse sur la face dorsale du membre postérieur à la 88e semaine lors de sorte qu'il soit sacrifié à la 89e semaine en raison du développement d'une tumeur de l'hypoderme.

Le titulaire a soumis les données historiques relatives aux témoins de Sanja laboratoire en ce qui concerne les sarcomes de la peau chez les souris gardées en groupe dans le but de prendre en compte les combats qui peuvent survenir dans les cages. Le taux d'incidence moyen des sarcomes de la peau était de 1,7 %, le taux d'incidence moyen des fibromes/fibrosarcomes était de 1,29 % et le taux d'incidence moyen des sarcomes combinés à des fibromes/fibrosarcomes était de 2,98 %. L'intervalle minimum – maximum dans chacun de ces était de 0,00 à 6,86 %. Le titulaire a soutenu que l'on pouvait, à des fins statistiques[9], regrouper le taux d'incidence du fibrome bénin chez les sujets témoins avec les taux de fibrosarcome et de sarcome dans les groupes ayant reçu une dose de méconazole.

[9] Dans le rapport d'anatomopathologie annexé de l'étude d'origine [redacted] de l'ANSES – 1601S/20), les sarcomes chez les sujets ayant reçu une faible dose sont classés comme suit : « cas probable de fibrosarcome » et « cas de « fibrosarcome ». Les tumeurs chez les sujets ayant reçu une dose élevée sont décrites de façon plus détaillée, par exemple : « prolifération pléomorphe de cellules mésenchymateuses atypiques à l'hypoderme et le muscle ».

Si l'on admet l'affirmation selon laquelle les données sur l'incidence de fibrome chez les sujets témoins peuvent être regroupées avec les données sur l'incidence de sarcome, le taux d'incidence observé chez les témoins se situe dans l'intervalle qui serait prévu (selon le taux d'incidence moyen historique chez les témoins), tandis que chez tous les groupes traités, le taux d'incidence est supérieur aux données historiques moyennes chez les témoins. Comparativement à l'intervalle minimum – maximum, chez les groupes ayant reçu une dose faible ou moyenne, le taux d'incidence se situe dans l'intervalle des données historiques relatives aux témoins alors que, chez le groupe ayant reçu une dose élevée, il se situe à l'extérieur de cet intervalle.

Le titulaire a déclaré que, bien que l'incidence des tumeurs chez le groupe ayant reçu une dose élevée se situe à l'extérieur de l'intervalle des données historiques relatives aux témoins, l'apparition des tumeurs est aléatoire. L'ARLA est d'avis que, bien qu'il s'agisse d'un événement rare et non significatif du point de vue statistique, une incidence tumorale qui est supérieure aux valeurs historiques chez les témoins et une hausse de l'incidence liée à l'augmentation de la dose devraient être considérées comme étant significatives du point de vue biologique. Cependant, étant donné que, à de faibles doses, l'incidence des tumeurs est inférieure à celle des données historiques relatives aux témoins, et en l'absence de données probantes faisant état de tumeurs cutanées liées à l'utilisation d'autres conazoles, une méthode basée sur un seuil pour l'évaluation des tumeurs cutanées chez les souris mâles est jugée acceptable. La dose de référence pour une exposition par le régime alimentaire (c'est-à-dire la dose journalière acceptable [DJA]) et les marges d'exposition (ME) cibles pour l'exposition professionnelle et occasionnelle donnent une marge suffisante relativement à ce critère d'effet. Par conséquent, l'utilisation d'une méthode d'extrapolation linéaire à faible dose n'est pas nécessaire pour caractériser le risque de cancer.

3.0 Commentaire du public

Détermination de la dose journalière admissible

En se fondant sur les justifications scientifiques présentées à l'ARLA dans le cadre d'une demande antérieure, le titulaire conteste les données de base utilisées pour établir les critères d'effet toxicologique en ce qui concerne la dose journalière admissible (DJA) pour la population générale. L'étude visant à évaluer l'oncogénicité chez le rat a été utilisée pour établir une DJA de 10 ppm (0,44 mg/kg/jour) [*sic*], pourtant, les données indiquent que, dans l'étude sur l'oncogénicité chez le rat, la DSENO est de 100 ppm (4,61 mg/kg/jour).

Réponse de l'ARLA

La DJA pour la population en général (sauf les femmes âgées de 13 à 49 ans) est de 0,0044 mg/kg p.c./jour, après application du facteur courant de 100 traduisant l'incertitude associée à l'extrapolation interspécifique et à la variabilité intraspécifique. Le facteur prévu par la *Loi sur les produits antiparasitaires* passe de 10 à 1, parce que la base de données est jugée suffisante pour caractériser la toxicité prénatale et postnatale et que le critère d'effet toxicologique préoccupant en ce qui concerne la toxicité prénatale et postnatale a fait l'objet d'une évaluation des risques propres à une population en particulier (c'est-à-dire les femmes âgées de 13 à 49 ans). Le facteur global (FG) d'évaluation est de 100.

La DJA est calculée selon l'équation suivante :

$$\text{DJA} = \frac{\text{DSENO}}{\text{FG}} = \frac{0{,}44 \text{ mg/kg p.c./jour}}{100} = 0{,}0044 \text{ mg/kg p.c./jour}$$

Afin de déterminer la DJA pour la population générale (à l'exclusion des femmes âgées de 13 à 49 ans), les résultats des études sur la toxicité chronique et l'oncogénicité chez le rat ont été pris en considération ensemble. La DSENO de 0,44 mg/kg p.c./jour a été établie pour l'étude sur l'oncogénicité chez le rat d'après les cas de vacuolisation des corticosurrénales, de foyers cellulaires clairs et de foyers d'inflammation nécrotique dans le foie observés à la DMENO de 4,29 mg/kg p.c./jour.

L'examen de l'étude sur la toxicité chronique chez le rat a révélé que la DMENO a été établie à 100 ppm (4,29 mg/kg p.c./jour) chez les mâles, d'après une augmentation de la vacuolisation des corticosurrénales et des foyers d'inflammation nécrotique dans le foie, et à 300 ppm chez les femelles d'après une diminution de la numération plaquettaire et une augmentation du poids de la rate, des effets histopathologiques sur le foie, des foyers de vacuolisation du cortex surrénalien et des adénomes des tissus mammaires. Ainsi, pour déterminer la DMENO dans les études sur la toxicité chronique et celles sur l'oncogénicité, on s'est fondé sur les changements au niveau du foie et des glandes surrénales, qui étaient les organes cibles dans toutes les études, peu importe l'espèce.

L'incidence de la vacuolisation des corticosurrénales observée dans les études sur la toxicité chronique et dans celles sur l'oncogénicité montre une nette augmentation des modifications histopathologiques au niveau du cortex surrénalien chez les mâles et les femelles à la dose de 100 ppm, ainsi que du nombre de nécroses et de foyers cellulaires clairs chez les mâles à la dose de 100 ppm. Cette observation a en outre été appuyée par des changements négatifs attribuables au traitement dans les paramètres de reproduction et l'oligospermie observés dans d'autres études à la dose de 100 ppm.

En résumé, d'après les études sur la toxicité chronique et l'oncogénicité chez le rat, il a été conclu que la DMENO combinée était de 100 ppm pour les mâles et les femelles d'après la vacuolisation des corticosurrénales observée chez les mâles et les femelles, ainsi que les foyers d'inflammation nécrotique et les foyers cellulaires clairs dans le foie observés chez les mâles. La DSENO a été fixée à 10 ppm (0,44 mg/kg p.c./jour).

4.0 Commentaire du public

Détermination des critères d'effet toxicologique pour l'évaluation des risques à court terme en contexte professionnel

D'après les justifications scientifiques présentées à l'ARLA dans le cadre d'une demande antérieure, le titulaire est d'avis que l'étude de la toxicité sur le plan du développement chez le rat avec une DSENO de 16 mg/kg/jour devrait être utilisée pour évaluer l'exposition professionnelle par inhalation et/ou l'exposition à court terme par le régime alimentaire chez les sous-populations qui sont sensibles. L'ARLA a plutôt choisi d'utiliser un critère d'effet de 2 mg/kg/jour tiré d'une étude de la toxicité sur le plan du développement chez le lapin qui s'est révélée non fiable du point de vue scientifique.

Réponse de l'ARLA

La DSENO de 2 mg/kg p.c./jour tirée de l'étude de la toxicité par voie orale sur le plan du développement chez le lapin est considérée comme le critère d'effet le plus approprié pour l'évaluation des risques associés à l'exposition par inhalation à court et à moyen termes. La DSENO est fondée sur les malformations craniofaciales chez les fœtus à la dose suivante, dans l'ordre croissant des doses. La population de travailleurs pourrait comprendre des femmes en âge de procréer (13 à 49 ans) et, par conséquent, ce critère d'effet a été jugé approprié pour l'évaluation des risques associés à l'exposition en milieu professionnel. La marge d'exposition cible est de 1 000 : elle comprend les facteurs de 10 reflétant l'extrapolation interspécifique et la variabilité intraspécifique, ainsi qu'un facteur additionnel de 10 destiné à protéger les enfants que portent les travailleuses exposées au produit, et ce, pour les raisons indiquées dans la section du PRD2013-11, *Metconazole* portant sur la caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

Le titulaire a présenté un document intitulé « Review and Evaluation of the Data on Metconazole Developmental Toxicity in Rabbits » (examen et évaluation des données relatives à la toxicité du metconazole sur le plan du développement chez le lapin). Les paragraphes qui suivent contiennent un résumé des commentaires de l'auteur, entre guillemets, suivis de la réponse de l'ARLA :

1. « Les malformations craniofaciales indiquées dans les études de la toxicité sur le plan du développement chez le lapin ont été observées dans toutes les études, mais elles ne représentaient pas la majorité des malformations. Par conséquent, les malformations craniofaciales ne semblent pas être l'effet morphologique le plus sensible attribuable au traitement par du metconazole dans les études menées par chaque laboratoire. »

Des malformations craniofaciales ont été observées dans des études portant sur beaucoup d'autres conazoles. Ainsi, la valeur de la preuve, lorsqu'elle est présentée avec un certain nombre d'études faisant état de malformations qui touchent le même tissu source et dont la sévérité augmente en fonction de la dose, suffit pour considérer que les malformations craniofaciales sont une préoccupation grave.

2. « Les limites des études, y compris l'absence d'une relation dose-réponse claire, l'absence d'un profil clair en ce qui concerne les anomalies fœtales connexes, les taux variables de malformations chez les animaux témoins, la présence de malformations graves chez les petits de certains animaux témoins ainsi que chez les petits d'animaux traités, empêchent l'utilisation des données relatives au développement pour l'établissement des DMENO et des DSENO d'après les effets sur le plan du développement. »

L'ARLA ne considère pas que des lacunes aient pu modifier les résultats des études. Celles-ci ont été bien réalisées, conformément aux lignes directrices en vigueur à ce moment. De plus, les données historiques se rapportant aux témoins et utilisées dans le cadre des études ont été bien caractérisées, et les malformations observées simultanément chez des animaux témoins se situaient dans la gamme de ces données, tandis que les malformations jugées attribuables au traitement se situaient à l'extérieur de la gamme de ces données pour la période visée.

5.0 Commentaire du public

Recommandation concernant le facteur prescrit par la *Loi sur les produits antiparasitaires*

Comme il est indiqué dans le document PRD2013-11 intitulé *Metconazole*, le facteur de 10 prescrit par la *Loi sur les produits antiparasitaires* a été retenu d'après les effets « graves » observés, y compris les malformations craniofaciales.

Le titulaire a fourni des études et des justifications scientifiques qui remettent en question les conclusions concernant les altérations craniofaciales graves causées par le metconazole. Les plus récentes données probantes qui étayent l'élimination du facteur prescrit par la *Loi sur les produits antiparasitaires* sont tirées de l'étude de la toxicité par voie cutanée sur le plan du développement chez le lapin récemment examinée. Tel qu'il est précisé ci-dessus, le titulaire est d'avis que cette étude confirme l'absence de telles malformations et que par conséquent, rien ne justifie la conservation du facteur de 10 prescrit par la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

Réponse de l'ARLA

Comme il est mentionné dans le document PRD2013-11 intitulé *Metconazole* et comme il est expliqué plus en détail dans les réponses aux commentaires 1 et 4 ci-dessus, l'ARLA soutient que l'on ne peut exclure les malformations observées dans le cadre des études de la toxicité sur le plan du développement associée à l'exposition par voie orale et par voie cutanée. Ainsi, l'inclusion de ces constatations dans l'évaluation des risques est justifiée, tout comme l'application du facteur de 10 prescrit par la *Loi sur les produits antiparasitaires*.